

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Off nlegungsschrift
10 DE 199 51 204 A 1

51 Int. Cl. 7:
G 01 N 33/497
A 61 B 5/083
G 01 N 27/26

21 Aktenzeichen: 199 51 204.3
22 Anmeldetag: 15. 10. 1999
43 Offenlegungstag: 10. 5. 2001

71 Anmelder:
Filt Forschungsgesellschaft für Lungen- und
Thoraxerkrankungen mbH, 13125 Berlin, DE
74 Vertreter:
Kietzmann, M., Dipl.-Ing. Faching. f.
Schutzrechtswesen, Pat.-Anw., 10117 Berlin

72 Erfinder:
Becher, Gunther, Dr.med., 16321 Schönow, DE;
Rothe, Michael, Dr.rer.nat., 13086 Berlin, DE

56 Entgegenhaltungen:

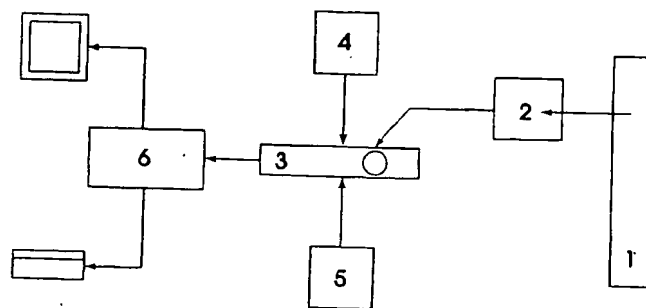
DE 197 18 925 A1
DE 196 19 673 A1
DE 39 32 784 A1
GB 22 90 871 A
EP 06 34 488 A2
WO 99 66 304 A1
WO 97 35 519 A1
WO 95 31 721 A1
1D-E1 197 18 925 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren und Vorrichtung zur Analyse der Inhaltsstoffe der Ausatemluft

57 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Analyse der Inhaltsstoffe der Ausatemluft, bei dem aus der Ausatemluft gewonnenes Atemkondensat einer Analyse unterzogen und das Ergebnis angezeigt wird, sieht vor, dass die Menge des aus der Ausatemluft gewonnenen Atemkondensates gemessen wird und nach dem Erreichen einer vorgegebenen Probenmenge eine direkte Bestimmung der enthaltenen Substanzen durch Messung von Einzel- und/oder Summenparametern mittels elektrochemischer Sensoren erfolgt.
Die Menge ist dabei der Teil, der in einem Filter bzw. einer Speicherschicht (1) gefangen ist, der einem Filter bzw. einer Speicherschicht (1) durch ein Mikro-Dosiersystem entnommen wird, der eine vollständige Füllung oder Sättigung eines Filters bzw. einer Speicherschicht (1) bewirkt oder der durch einen Filter bzw. eine Speicherschicht (1) diffundiert.



DE 199 51 204 A 1

Die Erfindung dient zur Diagnostik von Krankheiten und physiologischen Prozessen der Atemwege und der Lunge sowie von über die Ausatemluft ausgeschiedenen Stoffwechsel- oder Abbauprodukten anderer Organe oder Gewebe und Zellen auf der Basis der Analyse des Atemkondensates bzw. ausgeatmeter Partikel.

Derartige Verfahren und Vorrichtungen sind bekannt. So wird in der EP 0 759 169 B1 ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Sammeln von ausgeatmetem Atemkondensat beschrieben, bei dem die Ausatemluft ein Probensammelrohr durchströmt und in diesem auf eine Temperatur unter 0°C abgekühlt wird, wobei schwerer flüchtige Bestandteile kondensieren und an der, eine niedrigere Temperatur als das Atemkondensat aufweisenden Innenwand des Probensammelrohres haften. Diese werden dann nach einer tiefgeköhlten Zwischenlagerung einer Analyse unterzogen.

Aus der DE 197 18 925 A1 ist eine Vorrichtung zur fraktionierten Gewinnung von Inhaltsstoffen der Ausatemluft sowie ein Verfahren zur Isolierung der Inhaltsstoffe und deren Verwendung zur Diagnostik und Therapieüberwachung bekannt. Bei dieser Lösung kondensieren schwerflüchtige Bestandteile der Ausatemluft auf einer Kühlfläche, die eine Temperatur bis -196°C aufweist. Der Kühlfläche ist ein Faservlies nach geordnet, an dem in der Ausatemluft enthaltene Aerosole sich als zweite Fraktion abscheiden. Das so gewonnene Kondensat wird durch Zentrifugation, Vakuum, Druckgas oder Elution isoliert. Anschließend erfolgt die Analyse der Inhaltsstoffe mittels ELISA, RIA oder HPLC.

Ein wesentlicher Nachteil dieser Erfindungen mit Kühlflächen besteht darin, dass in Abhängigkeit von der Vorrichtung und den Temperaturen zwar unterschiedliche Mengen kondensieren, jedoch die Abscheidungseffizienz sehr gering ist.

Aus der DE 197 18 924 A1 ist eine weitere Vorrichtung zur Gewinnung von Inhaltsstoffen der Ausatemluft sowie ein Verfahren zur Isolierung der Inhaltsstoffe bekannt, das ohne Kühlung arbeitet. Die Inhaltsstoffe aus Atemluft scheiden sich hier an einem Faservlies direkt ab und werden durch Zentrifugation, Vakuum, Druckgas oder Elution isoliert. Anschließend erfolgt ebenfalls die Analyse der Inhaltsstoffe. Auch diese Lösung zeichnet sich noch durch einen zu großen apparativen Aufwand aus.

Die Verfahren und Vorrichtungen nach DE 197 18 924 A1 und DE 197 18 925 A1 werden durch die DE 197 42 331 A1 bzw. 197 42 332 A1 dahingehend verbessert, dass das Faservlies als Fläche oder als Säule ausgebildet ist und für biologisch aktive Substanzen Fang-Antikörper enthält. Der Nachweis der schwer flüchtigen Bestandteile der Ausatemluft erfolgt ohne Isolierung mit Peroxidase, Phosphatase, Acetylcholinesterase oder Biotin markierten Sekundär-Antikörpern und farbgebenden Substanzen oder Farbstoffen.

Die hier vorgeschlagenen photometrischen Analysemethoden verlangen eine mehrfache Umsetzung der angezeigten Farbreaktionen, um zu einem verwertbaren Messergebnis zu kommen. Das ist ein wesentlicher Nachteil dieser Lösung.

Aufgabe der Erfindung ist es, den Nachweis der Inhaltsstoffe der Ausatemluft zur Diagnostik von Krankheiten und physiologischen Prozessen der Atemwege und der Lunge sowie von über die Ausatemluft ausgeschiedenen Stoffwechsel- oder Abbauprodukten anderer Organe oder Gewebe und Zellen zu effektivieren.

Gelöst wird diese Aufgabe mit den kennzeichnenden Merkmalen des Verfahrensanspruches 1 und des Vorrichtungsanspruches 9. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Ge-

genstand der Unteransprüche.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Analyse der Inhaltsstoffe der Ausatemluft, bei dem aus der Ausatemluft gewonnenes Atemkondensat einer Analyse unterzogen und das Ergebnis angezeigt wird, sieht vor, dass die Menge des aus der Ausatemluft gewonnenen Atemkondensates gemessen wird und nach dem Erreichen einer vorgegebenen Probenmenge eine direkte Bestimmung der enthaltenen Substanzen durch Messung von Einzel- und/oder Summenparametern mittels elektrochemischer Sensoren erfolgt.

Die Menge ist dabei der Teil, der in einem Filter bzw. einer Speicherschicht gefangen ist, der einem Filter bzw. einer Speicherschicht durch ein Mikro-Dosiersystem entnommen wird, der eine vollständige Füllung oder Sättigung eines Filters bzw. einer Speicherschicht bewirkt oder der durch einen Filter bzw. eine Speicherschicht diffundiert.

Bei einer Mengenbestimmung durch Diffundieren durch einen Filter bzw. eine Speicherschicht sieht das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt vor, dass die durch den Filter bzw. die Speicherschicht diffundierte Menge des Atemkondensates unmittelbar auf den elektrochemischen Sensor gelangt.

Weiterhin hat es sich in Ausgestaltung der Erfindung als vorteilhaft erwiesen, wenn eine Kühlung der Ausatemluft bis zur Kondensation der aerosol- und dampfförmigen Bestandteile erfolgt.

Die Kalibrierung der Sensoren erfolgt werkseitig mittels Vorgabe chargenspezifischer Kalibrierfaktoren für den Messverstärker oder erfindungsgemäß vor Ort durch spezielle Kalibrierzusätze (Kapseln) oder die Mitführung einer Referenzelektrode.

Um zu verhindern, dass die Messergebnisse durch eine Zersetzung der Probe verfälscht werden, sieht die Erfindung in ihrer Ausgestaltung vor, dass die Temperatur während der Messung konstant gehalten wird oder definiert verändert wird.

Eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens, bestehend aus einem kühlbaren Sammler für Atemkondensat mit einem Filter bzw. einer Speicherschicht zum Fangen des Atemkondensates, sieht vor, dass dem Filter bzw. der Speicherschicht eine Messeinrichtung zur Bestimmung der Menge des Atemkondensates und ein oder mehrere elektrochemische Sensoren zur Bestimmung der Inhaltsstoffe des Atemkondensates nachgeordnet sind, wobei die Messergebnisse der elektrochemischen Sensoren über eine Anzeige sichtbar gemacht werden.

Dabei beinhalten die Sensoren eine Schicht, die für spezielle Parameter des Atemkondensates als spezifisches Substrat für eine chemische Reaktion dienen oder bestimmte Substanzen des Atemkondensates über immunologische oder chemische Mechanismen binden.

Die Sensoren sind bevorzugt als Kapillare, röhrenförmig oder als flache Schicht plan- oder muldenförmig oder konvex ausgeführt.

Die Messeinrichtung besteht erfindungsgemäß aus einem Mikro-Dosiersystem mit Pumpe und Volumenkontrolle oder aus einem Filter bzw. einer Speicherschicht, deren vollständige Füllung oder Sättigung das Maß für die vorgegebene Probenmenge ist, oder aus einem Mikrogefäß mit Füllstandsanzeige.

In der Zeichnung ist das Prinzip der Bestimmung von Parametern des ausgeatmeten Atemkondensates mittels elektrochemischer Sensoren dargestellt. Im Filter bzw. in der Speicherschicht 1 wird das Atemkondensat, das durch Kühlung der Ausatemluft bis zur Kondensation der aerosol- und dampfförmigen Bestandteile gewonnen wird, gesammelt. Die Menge des aus der Ausatemluft gewonnenen Atemkondensates wird gemessen und nach dem Erreichen einer vor-

gegebenen Probenmenge 2 erfolgt eine direkte Bestimmung der enthaltenen Substanzen durch Messung von Einzel- und/oder Summenparametern mittels elektrochemischer Sensoren 3. Dabei wird die Temperatur mittels der Thermostatiereinrichtung 5 konstant gehalten oder definiert verändert, um zu verhindern, dass die Messergebnisse durch eine Zersetzung der Probe verfälscht werden.

Der Einmalsensor oder der für mehrmalige Messungen ausgelegte elektrochemische Sensor 3 wird durch eine speziell zugefügte Kalibrierkapsel 4 kalibriert, indem ein festgelegter Kalibrierimpuls auf dem Sensor erzeugt wird. Möglich ist es auch, dass die Kalibrierung der Sensoren 3 werkseitig mittels Vorgabe chargenspezifischer Kalibrierfaktoren für den Messverstärker erfolgt.

Das Messergebnis wird direkt einer Auswerteeinheit 6 zugeführt, die das Ergebnis in bekannter Weise auf einem Display anzeigt und/oder ausdruckt. So liegt bereits kurz nach dem Erreichen einer vorgegebenen Analysemenge ein auswertbares Ergebnis vor.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Analyse der Inhaltsstoffe der Ausatemluft, bei dem aus der Ausatemluft gewonnenes Atemkondensat einer Analyse unterzogen und das Ergebnis angezeigt wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Menge des aus der Ausatemluft gewonnenen Atemkondensates gemessen wird und nach dem Erreichen einer vorgegebenen Probenmenge eine direkte Bestimmung der enthaltenen Substanzen durch Messung von Einzel- und/oder Summenparametern mittels elektrochemischer Sensoren erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Kühlung der Ausatemluft bis zur Kondensation der aerosol- und dampfförmigen Bestandteile erfolgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der Teil ist, der in einem Filter bzw. einer Speicherschicht gefangen ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der Teil ist, der einem Filter bzw. einer Speicherschicht durch ein Mikro-Dosiersystem entnommen wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der Teil ist, der eine vollständige Füllung oder Sättigung eines Filters bzw. einer Speicherschicht bewirkt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der Teil ist, der durch einen Filter bzw. eine Speicherschicht diffundiert.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die durch den Filter oder die Speicherschicht diffundierte Menge des Atemkondensates unmittelbar auf den elektrochemischen Sensor gelangt.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Einmalsensor oder der für mehrmalige Messungen ausgelegte elektrochemische Sensor durch eine speziell zugefügte Kalibrierkapsel kalibriert wird, indem ein festgelegter Kalibrierimpuls auf dem Sensor erzeugt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Temperatur während der Messung konstant gehalten oder definiert verändert wird.
10. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1, bestehend aus einem kühlbaren Sammler für Atemkondensat mit einem Filter bzw. einer Speicherschicht zum Fangen des Atemkondensates, **dadurch gekennzeichnet**, dass dem Filter bzw. der

Speicherschicht (1) eine Messeinrichtung zur Bestimmung der Menge des Atemkondensates und ein oder mehrere elektrochemische Sensoren (3) zur Bestimmung der Inhaltsstoffe des Atemkondensates nachgeordnet sind, wobei die Messergebnisse der elektrochemischen Sensoren (3) über eine Anzeige sichtbar gemacht werden.

11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensoren (3) eine Schicht beinhalten, die für spezielle Parameter des Atemkondensates als spezifisches Substrat für eine chemische Reaktion dienen oder bestimmte Substanzen des Atemkondensates über immunologische oder chemische Mechanismen binden.

12. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensoren (3) als Kapillare, röhrenförmig oder als flache Schicht plan- oder muldenförmig oder konvex ausgeführt sind.

13. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der oder die Sensoren (3) dem Filter bzw. der Speicherschicht (1) so nachgeordnet sind, dass durch den Filter oder die Speicherschicht (1) diffundiertes Atemkondensat unmittelbar auf den oder die Sensoren (3) gelangt.

14. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Thermostatiereinrichtung (5) die Temperatur während der Messung konstant hält oder definiert verändert.

15. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Messeinrichtung ein Mikro-Dosiersystem mit Pumpe und Volumenkontrolle ist.

16. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Messeinrichtung ein Filter bzw. eine Speicherschicht (1) ist und deren vollständige Füllung oder Sättigung das Maß für die vorgegebene Probenmenge (2) ist.

17. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Messeinrichtung aus einem Mikrogefäß mit Füllstandsanzeige besteht.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

